

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-302280

(43) 公開日 平成11年(1999)11月2日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 D 417/06	3 0 7	C 0 7 D 417/06	3 0 7
	3 3 3		3 3 3
A 6 1 K 31/425	AB L	A 6 1 K 31/425	AB L
	AB N		AB N
	AB X		AB X

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 38 頁) 最終頁に続く

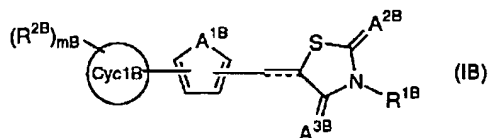
(21) 出願番号	特願平10-106841	(71) 出願人	000185983 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
(22) 出願日	平成10年(1998)4月17日	(72) 発明者	小林 馨 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内
		(72) 発明者	西山 敏彦 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内
		(72) 発明者	中出 眞嗣 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内
		(74) 代理人	弁理士 大家 邦久 (外1名)

(54) 【発明の名称】 チアゾリジン誘導体、およびその誘導体を有効成分とする医薬

(57) 【要約】

【構成】 (1)一般式 (IB) (式中、 A^{1B} 、 A^{2B} 、 A^{3B} はO、S； R^{1B} はアルキル、アルケニル、OH、アルコキシ等； R^{2B} はH、アルキル、 $COOR^{5B}$ (R^{5B} はH、アルキル)、ハロゲン、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、OH、アルコキシ等； mB は1~3； $Cyc1B$ は炭素環、ヘテロ環)で示される化合物、その非毒性塩、それらの水和物、及び(2)一般式 (IB) の化合物を包含する一般(Ia)で示される化合物、その塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬。

【化1】



【効果】 一般式 (IA) の化合物は、シアリルルイスX合成阻害作用を有しているため、各種炎症性疾患、慢性関節リウマチ、アレルギー、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、虚血再灌流障害の抑制、腎炎、肝炎、多発性硬化

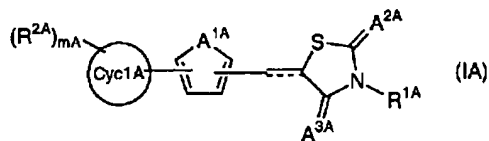
症、潰瘍性大腸炎、移植臓器拒絶反応の抑制、敗血症、動脈硬化症等の治療等に有用である。

38

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (IA)

【化1】



(式中、 A^{1A} 、 A^{2A} および A^{3A} はそれぞれ独立して、酸素原子または硫黄原子を表わし、 R^{1A} は

- 1) C1～4アルキル基、
- 2) C2～4アルケニル基、
- 3) 水酸基、
- 4) C1～4アルコキシ基、
- 5) - (C1～4アルキル) - フェニル基、
- 6) $NR^{3A}R^{4A}$ 基 (基中、 R^{3A} および R^{4A} はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)、
- 7) - (C1～4アルキル) - OH基、
- 8) - (C1～4アルキル) - ヘテロ環基、または
- 9) - (C1～4アルキル) - O - (C1～4アルキル) 基を表わし、 R^{2A} は
- 1) 水素原子、
- 2) C1～4アルキル基、
- 3) $COOR^{5A}$ 基 (基中、 R^{5A} は水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)、
- 4) ハロゲン原子、
- 5) ニトロ基、
- 6) トリフルオロメチル基、
- 7) トリフルオロメトキシ基、
- 8) 水酸基、
- 9) C1～4アルコキシ基、
- 10) $CONR^{6A}R^{7A}$ 基 (基中、 R^{6A} および R^{7A} はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)、または
- 11) $SO_2NR^{8A}R^{9A}$ 基 (基中、 R^{8A} および R^{9A} はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)) を表わし、mAは1～3を表わし、mAが2または3のとき複数個の R^{2A} は同一でも異なってもよく、

【化2】



は炭素環またはヘテロ環を表わし、

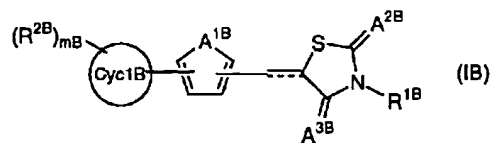
【化3】

は一重結合または二重結合を表わす。) で示されるチアゾリジン誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの水和物を有効成分として含有する医薬。

【請求項2】 請求項1記載の一般式 (IA) で示されるチアゾリジン誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの水和物を有効成分として含有するシアリルルイスX合成阻害剤。

【請求項3】 一般式 (IB)

【化4】



(式中、 A^{1B} 、 A^{2B} および A^{3B} はそれぞれ独立して、酸素原子または硫黄原子を表わし、 R^{1B} は

- 1) C1～4アルキル基、
- 2) C2～4アルケニル基、
- 3) 水酸基、
- 4) C1～4アルコキシ基、
- 5) - (C1～4アルキル) - フェニル基、
- 6) $NR^{3B}R^{4B}$ 基 (基中、 R^{3B} および R^{4B} はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)、
- 7) - (C1～4アルキル) - OH基、
- 8) - (C1～4アルキル) - ヘテロ環基、または
- 9) - (C1～4アルキル) - O - (C1～4アルキル) 基を表わし、 R^{2B} は
- 1) 水素原子、
- 2) C1～4アルキル基、
- 3) $COOR^{5B}$ 基 (基中、 R^{5B} は水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)、
- 4) ハロゲン原子、
- 5) ニトロ基、
- 6) トリフルオロメチル基、
- 7) トリフルオロメトキシ基、
- 8) 水酸基、
- 9) C1～4アルコキシ基、
- 10) $CONR^{6B}R^{7B}$ 基 (基中、 R^{6B} および R^{7B} はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)、または
- 11) $SO_2NR^{8B}R^{9B}$ 基 (基中、 R^{8B} および R^{9B} はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)) を表わし、mBは1～3を表わし、mBが2または3のとき複数個の R^{2B} は同一でも異なってもよく、

【化5】



は炭素環またはヘテロ環を表わし、

【化6】

ン、(83) 3-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-5-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(84) 3-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-5-(5-(2, 4-ジクロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(85) 3-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-5-(5-(2, 5-ジクロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノンを除く。)で示されるチアゾリジン誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの水和物。

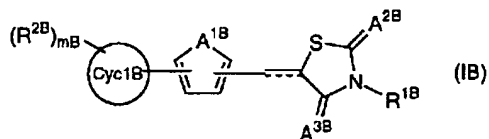
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なチアゾリジン誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの水和物、それらの製造方法、およびチアゾリジン誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの水和物を有効成分として含有する医薬、とりわけシアルルイスX合成阻害剤に関する。さらに詳しくは、一般式 (IB)

【0002】

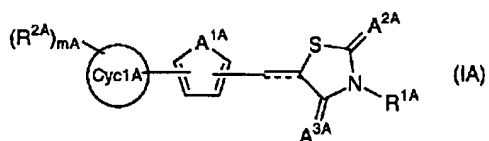
【化7】



【0003】(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、それらの非毒性塩およびそれらの水和物、それらの製造方法、および一般式 (IA)

【0004】

【化8】



【0005】(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、それらの非毒性塩およびそれらの水和物を有効成分として含有する医薬、とりわけシアルルイスX合成阻害剤に関する。

【0006】

【発明の背景】接着分子は細胞の生理機能発現に重要な働きをすることが知られている。この接着分子は大きく分けて少なくとも4つのファミリーからなり、セレクトインファミリー、インテグリンファミリー、免疫グロブリンスーパーファミリー、カドヘリンファミリーと呼ばれ、接着現象に多様性を与えている。最近これら接着分子が種々の疾患と密接に関連していることが明らかにされ、接着分子の制御が疾患の治療に応用できると考えら

れてきた。中でもセレクトインファミリーに属する接着分子は血管壁での白血球と内皮細胞との接着に関与し、炎症反応における好中球の遊走、アレルギー反応におけるリンパ球の浸潤やホーミングなどに深く関与することがセレクトインに対する抗体やリガンドを用いた実験から明らかにされた。また、セレクトインを介した細胞間接着が、白血球と内皮細胞間の接着だけでなく、白血球同士あるいは白血球と血小板、癌細胞と血小板、また、血管形成における内皮細胞間同士の接着や受精時の精子と卵子との接着にも関与し、多彩な生理反応を引き起こし得ることも分かっている。

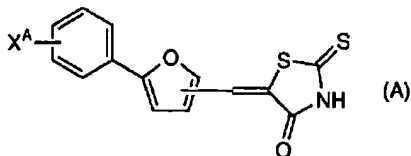
【0007】近年このセレクトインのリガンドが糖鎖であることが判明し、糖鎖合成を制御することにより、セレクトインを介した多彩な接着現象が制御され得るとの概念が提唱された。このセレクトインのリガンドは翻訳後修飾で酵素的に合成され、シアル酸転移酵素やフコース転移酵素の働きにより、4糖構造のシアリルルイスX(以下、sLe^xと略す)を含む形になることが知られている。さらに最近フコース転移酵素のノックアウト・マウスが作製され、白血球のsLe^x合成を止めることにより、チオグリコレート処理による好中球の腹腔内への浸潤が約90%抑制され、リンパ球のリンパ節へのホーミングも不完全になることが報告された。組織への炎症細胞の浸潤抑制は、病態の進行を止める効果的な処置の一つと考えられ、sLe^xの合成阻害剤はセレクトインを介する細胞間接着を阻害し、炎症性疾患を代表とする種々の病態に対して改善効果が期待できる。本発明は接着分子セレクトインのリガンドであるsLe^xに着目し、その生合成あるいは発現を抑制することによる、これまでにないメカニズムを持った有用な治療薬を供するものである。本発明の臨床応用としては、細胞の接着や浸潤が病態の成因および増悪に関与すると考えられる様々な疾患を対象とすることができ(The Handbook of Immunopharmacology, Adhesion Molecules, Academic Press, (1994), Trends in Pharmacological Sciences Vol.16, 418-423 (1995), Molecular Medicine Today, 310-321 (1997), 炎症 Vol.17, 459-467 (1997))、例えば各種炎症性疾患、慢性関節リウマチ、アレルギー、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、乾癬、皮膚や心筋などにおける虚血再灌流障害の抑制、腎炎、肝炎、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、移植臓器拒絶反応の抑制、敗血症、自己免疫疾患、癌、および動脈硬化症等の治療、または避妊薬としての利用が考えられる。

【0008】

【従来の技術】チアゾリジン誘導体として、例えば、チェコスロバキア特許(CS145021号)明細書には、一般式(A)

【0009】

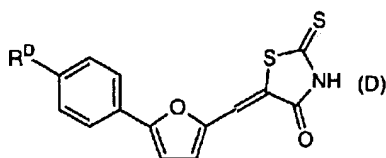
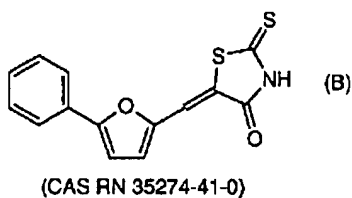
【化9】



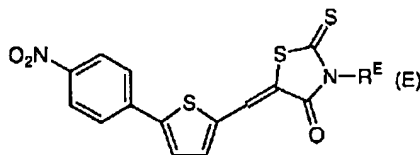
【0010】(式中、 X^A は4- NO_2 、3- NO_2 、2- NO_2 、4- Cl 、4- Br 、4- COOH 、4- COOC_2H_5 、 H 、4- CH_3 または4- OCH_3 を表わす。)で示される化合物が記載されているが、生物活性に関する記載はない。また、Vses. Nauchn. Konf. Khim. Tekhnol. Furanovykh Soedin., [Tezisy Dokl.], 3rd (1978), 96-7には、式(B)

【0011】

【化10】



【0016】で示される化合物が記載されているが、生物活性に関する記載はなく、分光測定法の研究に使用されているだけである。また、Chem. Zvesti (1973), 27

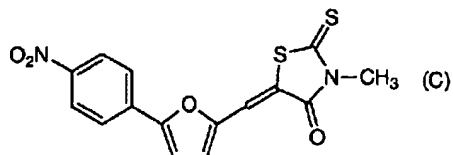


【0018】(表中、 Bn はベンジル基を表わす。)で示される化合物が記載されているが、生物活性に関する記載はない。また、Zb. Pr. Chemickotechnol. Fak. SV ST (Slov. Vys. Sk. Tech.) (1971), Volume Date 1969

【0012】で示される化合物が記載されているが、生物活性に関する記載はなく、分光測定法の研究に使用されているだけである。また、Zb. Pr. Chemickotechnol. Fak. SVST (1978), Volume Date 1975-197667-72には、式(C)

【0013】

【化11】



【0014】(CAS RN 69512-99-8)で示される化合物が記載されているが、生物活性に関する記載はない。また、Khim. Geterotsikl. Soedin. (1977), (11), 1490-4には、一般式(D)

【0015】

【化12】

R^D	CAS RN
NO_2	35274-36-3
Cl	35274-38-5
Br	35274-39-6
H	35274-41-0
CH_3	35274-42-1
CN	65491-25-0
CH_3CO	65491-26-1

(4), 521-4には、一般式(E)

【0017】

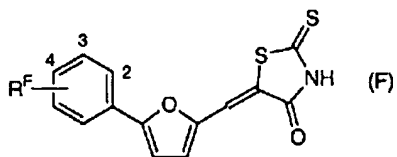
【化13】

R^E	CAS RN
CH_3	50848-82-3
Bn	50848-81-2

-1970 55-8には、一般式(F)

【0019】

【化14】

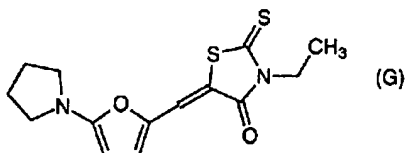


R ^F	CAS RN	R ^F	CAS RN
3-NO ₂	35274-35-2	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃	35274-40-9
4-NO ₂	35274-36-3	H	35274-41-0
4-CO ₂ H	35274-37-4	4-CH ₃	35274-42-1
4-Cl	35274-38-5	2-NO ₂	35386-81-3
4-Br	35274-39-6	4-CH ₃ O	36405-07-9

【0020】で示される化合物が記載されているが、生物活性に関する記載はない。また、Tetrahedron Lett. (1994), 35 (23), 3849-52には式 (G)

【0021】

【化15】



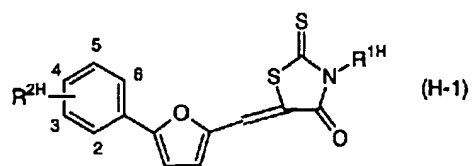
【0022】で示される化合物が記載されているが、生物活性に関する記載はない。また、表1 (1) ~

(3)、表2および表3に示す化合物は試薬として販売されている。なお、各表中、Meはメチル基を表わし、MeOはメトキシ基を表わし、Bnはベンジル基を表わし、EtOはエトキシ基を表わす。

【0023】

【表1】

表1 (1)

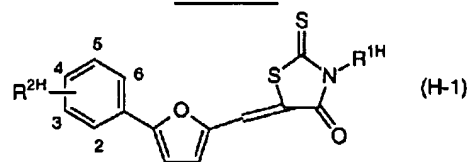


R ^{1H}	R ^{2H}	会社名	カタログ番号
Me	H	AsInEX	BAS 0126433
Me	3-CO ₂ H	Contact	1013-0288
Me	4-CO ₂ H	Contact	1013-0287
Me	4-SO ₂ NH ₂	Contact	1499-0857
Me	2-NO ₂	Contact	1588-0343
Me	3-NO ₂	Contact	1013-0293
Me	4-NO ₂	Contact	1013-0290
Me	2-Me, 5-NO ₂	Contact	1013-0298
Me	2-Cl	Contact	1588-0372
Me	4-Cl	AsInEX	BAS 0126440
Me	2-Cl, 3-Cl	Contact	1013-0301
Me	3-Cl, 4-Cl	Contact	1013-0299
Me	2-Cl, 4-Cl	Contact	1013-0296
Me	2-Cl, 5-Cl	ChemBridge	143717
Me	2-Cl, 4-NO ₂	Contact	1013-297
Me	3-Cl, 4-MeO	Contact	1013-0300
Me	3-Br	Contact	1588-0362
Me	4-Br	Contact	1013-0291
Me	4-F	Contact	1013-0292
Me	4-I	Contact	1013-0294
Me	3-CF ₃	Contact	1013-0295

【0024】

【表2】

表1 (2)

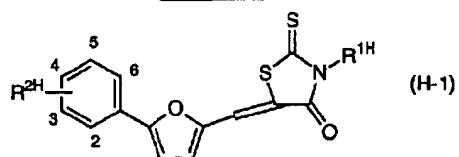


R ^{1H}	R ^{2H}	会社名	カタログ番号
allyl	4-CO ₂ H	AsInEX	BAS 0319413
allyl	3-CO ₂ H	Contact	0806-0289
allyl	2-NO ₂	Contact	0806-0428
allyl	3-NO ₂	Contact	1013-0217
allyl	4-NO ₂	Contact	1013-0220
allyl	2-Me, 5-NO ₂	Contact	1013-0228
allyl	3-CF ₃	Contact	1013-0219
allyl	2-Cl	Contact	1016-0034
allyl	3-Cl	ChemBridge	526683
allyl	4-Cl	AsInEX	BAS 0319414
allyl	2-Cl, 3-Cl	Contact	1013-0229
allyl	2-Cl, 4-Cl	Contact	1013-0226
allyl	3-Cl, 4-Cl	Contact	0806-0290
allyl	2-Cl, 4-NO ₂	AsInEX	BAS 0319425
allyl	3-Cl, 4-MeO	Contact	1013-0230
allyl	2-Me, 5-Cl	Contact	1013-0135
allyl	3-Br	ChemBridge	543017
allyl	4-Br	AsInEX	BAS 0319416
allyl	4-F	Contact	1013-0222
allyl	4-I	Contact	1013-0223

【0025】

【表3】

表1 (3)

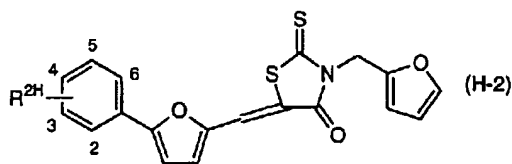


R ^{1H}	R ^{2H}	会社名	カタログ番号
Bn	H	AsInEX	BAS 0126436
Bn	4-Me	ChemBridge	143722
Bn	2-NO ₂	Contact	1309-2228
Bn	3-NO ₂	Contact	1309-1288
Bn	4-NO ₂	Contact	1501-0763
Bn	4-SO ₂ NH ₂	Contact	0423-0163
Bn	3-CF ₃	Contact	1611-4250
Bn	4-Cl	Contact	1490-0276
Bn	2-Cl, 4-Cl	Contact	1490-0277
Bn	2-Cl, 5-Cl	AsInEX	BAS 0246330
Bn	2-Cl, 5-CF ₃	Contact	1309-0109
Bn	4-I	Contact	1499-0858
Phenethyl	2-NO ₂	Contact	1503-0641
Phenethyl	3-NO ₂	Contact	1503-0640
Phenethyl	4-NO ₂	Contact	1503-0639
Phenethyl	4-SO ₂ NH ₂	Contact	1503-0694
Phenethyl	3-CF ₃	Contact	1611-4251
Phenethyl	2-Cl	Contact	1503-0630
Phenethyl	4-Cl	Contact	1503-0635
Phenethyl	2-Cl, 4-Cl	Contact	1503-0636
Phenethyl	2-Cl, 5-Cl	Contact	1503-0637
Phenethyl	4-Br	Contact	1503-0638
EtO	2-Cl, 5-Cl	Contact	1611-4664

【 0 0 2 6 】

【表 4】

表2

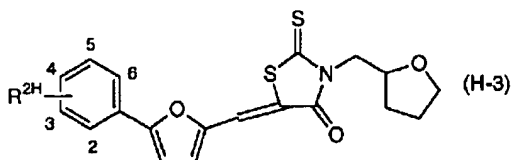


R ^{2H}	会社名	カタログ番号
2-NO ₂	Contact	1611-4734
3-NO ₂	Contact	1611-4220
4-NO ₂	Contact	1611-4735
4-Br	Contact	1611-4722
2-Cl	Contact	1611-4724
4-Cl	Contact	1611-4670
2-Cl, 4-Cl	ChemBridge	564210
2-Cl, 5-Cl	Contact	1611-4669
3-CF ₃	Contact	1611-4253
4-SO ₂ NH ₂	Contact	1611-4725

【0027】

【表5】

表3



R ^{2H}	会社名	カタログ番号
2-NO ₂	Contact	1611-4861
3-NO ₂	Contact	1611-4859
4-NO ₂	Contact	1611-4845
4-Br	Contact	1611-4853
2-Cl	Contact	1611-4855
4-Cl	Contact	1611-4857
2-Cl, 4-Cl	Contact	1611-4851
2-Cl, 5-Cl	Contact	1611-4852

【0028】このように多くの置換チアゾリジン誘導体が公知であるが、それらが何らかの薬理作用を有していることは全く知られていない。

【0029】

【発明の目的】本発明者らは、シアリルルイスX合成阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式 (IA) および一般式 (IB) で示される本発明化合物が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

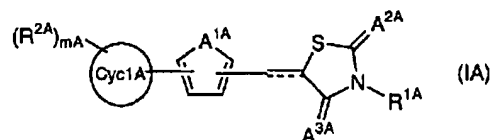
【0030】

【発明の開示】本発明は、

(1) 一般式 (IA)

【0031】

【化16】



【0032】(式中、A^{1A}、A^{2A}およびA^{3A}はそれぞれ独立して、酸素原子または硫黄原子を表わし、R^{1A}は

- 1) C1~4アルキル基、
- 2) C2~4アルケニル基、
- 3) 水酸基、
- 4) C1~4アルコキシ基、
- 5) -(C1~4アルキル)-フェニル基、
- 6) NR^{3A}R^{4A}基(基中、R^{3A}およびR^{4A}はそれぞれ独立して、水素原子またはC1~4アルキル基を表わす。)、
- 7) -(C1~4アルキル)-OH基、
- 8) -(C1~4アルキル)-ヘテロ環基、または
- 9) -(C1~4アルキル)-O-(C1~4アルキル)基を表わし、

【0033】R^{2A}は

- 1) 水素原子、
- 2) C1~4アルキル基、
- 3) COOR^{5A}基(基中、R^{5A}は水素原子またはC1~4アルキル基を表わす。)、
- 4) ハロゲン原子、
- 5) ニトロ基、
- 6) トリフルオロメチル基、
- 7) トリフルオロメトキシ基、
- 8) 水酸基、
- 9) C1~4アルコキシ基、
- 10) CONR^{6A}R^{7A}基(基中、R^{6A}およびR^{7A}はそれぞれ独立して、水素原子またはC1~4アルキル基を表わす。)、または
- 11) SO₂NR^{8A}R^{9A}基(基中、R^{8A}およびR^{9A}はそれぞれ独立して、水素原子またはC1~4アルキル基を表わす。)を表わし、mAは1~3を表わし、mAが2または3のとき複数のR^{2A}は同一でも異なってもよく、

【0034】

【化17】



は炭素環またはヘテロ環を表わし、

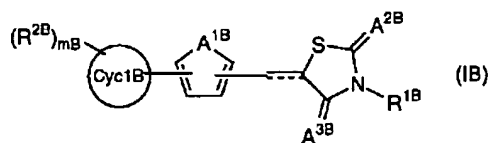
【化18】

は一重結合または二重結合を表わす。)で示されるチアゾリジン誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの水和

物を有効成分として含有する医薬、

【0035】(2) 一般式(1B)

【化19】



【0036】(式中、A^{1B}、A^{2B}およびA^{3B}はそれぞれ独立して、酸素原子または硫黄原子を表わし、R^{1B}は

- 1) C1~4アルキル基、
- 2) C2~4アルケニル基、
- 3) 水酸基、
- 4) C1~4アルコキシ基、
- 5) -(C1~4アルキル)-フェニル基、
- 6) NR^{3B}R^{4B}基(基中、R^{3B}およびR^{4B}はそれぞれ独立して、水素原子またはC1~4アルキル基を表わす。)、
- 7) -(C1~4アルキル)-OH基、
- 8) -(C1~4アルキル)-ヘテロ環基、または
- 9) -(C1~4アルキル)-O-(C1~4アルキル)基を表わし、

【0037】R^{2B}は

- 1) 水素原子、
- 2) C1~4アルキル基、
- 3) COOR^{5B}基(基中、R^{5B}は水素原子またはC1~4アルキル基を表わす。)、
- 4) ハロゲン原子、
- 5) ニトロ基、
- 6) トリフルオロメチル基、
- 7) トリフルオロメトキシ基、
- 8) 水酸基、
- 9) C1~4アルコキシ基、
- 10) CONR^{6B}R^{7B}基(基中、R^{6B}およびR^{7B}はそれぞれ独立して、水素原子またはC1~4アルキル基を表わす。)、または
- 11) SO₂NR^{8B}R^{9B}基(基中、R^{8B}およびR^{9B}はそれぞれ独立して、水素原子またはC1~4アルキル基を表わす。))を表わし、mBは1~3を表わし、mBが2または3のとき複数個のR^{2B}は同一でも異なってもよく、

【0038】

【化20】



は炭素環、またはヘテロ環を表わし、

【0039】

【化21】

【0040】は一重結合、または二重結合を表わす。ただし、(1) 3-メチル-5-(5-(4-ニトロフェニル)チオフェン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(2) 3-メチル-5-(5-フェニルフラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(3) 3-メチル-5-(5-(3-カルボキシフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(4) 3-メチル-5-(5-(4-カルボキシフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(5) 3-メチル-5-(5-(4-スルファモイルフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(6) 3-メチル-5-(5-(2-ニトロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(7) 3-メチル-5-(5-(3-ニトロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(8) 3-メチル-5-(5-(4-ニトロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(9) 3-メチル-5-(5-(2-メチル-5-ニトロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(10) 3-メチル-5-(5-(2-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(11) 3-メチル-5-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(12) 3-メチル-5-(5-(2,3-ジクロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(13) 3-メチル-5-(5-(3,4-ジクロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(14) 3-メチル-5-(5-(2,4-ジクロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(15) 3-メチル-5-(5-(2,5-ジクロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(16) 3-メチル-5-(5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(17) 3-メチル-5-(5-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(18) 3-メチル-5-(5-(3-ブロモフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(19) 3-メチル-5-(5-(4-ブロモフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(20) 3-メチル-5-(5-(4-フルオロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(21) 3-メチル-5-(5-(4-ヨードフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(22) 3

-メチル-5- (5- (3-トリフルオロメチルフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (23) 3-アリル-5- (5- (4-カルボキシフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (24) 3-アリル-5- (5- (3-カルボキシフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (25) 3-アリル-5- (5- (2-ニトロフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (26) 3-アリル-5- (5- (3-ニトロフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (27) 3-アリル-5- (5- (4-ニトロフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (28) 3-アリル-5- (5- (2-メチル-5-ニトロフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (29) 3-アリル-5- (5- (3-トリフルオロメチルフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (30) 3-アリル-5- (5- (2-クロロフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (31) 3-アリル-5- (5- (3-クロロフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (32) 3-アリル-5- (5- (4-クロロフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (33) 3-アリル-5- (5- (2, 3-ジクロロフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (34) 3-アリル-5- (5- (2, 4-ジクロロフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (35) 3-アリル-5- (5- (3, 4-ジクロロフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (36) 3-アリル-5- (5- (2-クロロ-4-ニトロフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (37) 3-アリル-5- (5- (3-クロロ-4-メトキシフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (38) 3-アリル-5- (5- (5-クロロ-2-メチルフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (39) 3-アリル-5- (5- (3-プロモフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (40) 3-アリル-5- (5- (4-プロモフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (41) 3-アリル-5- (5- (4-フルオロフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (42) 3-アリル-5- (5- (4-ヨードフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、 (43) 3-ベンジル-5- (5-フェニルフラン-

2-イルメチレン) - 2-チオキソ-4-チアゾリジノ
ン、(44) 3-ベンジル-5-(5-(4-メチルフ
ェニル)フラン-2-イルメチレン) - 2-チオキソ-4
-チアゾリジノン、(45) 3-ベンジル-5-(5-
(2-ニトロフェニル)フラン-2-イルメチレン) -
2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(46) 3-ベンジ
ル-5-(5-(3-ニトロフェニル)フラン-2-イル
メチレン) - 2-チオキソ-4-チアゾリジノン、
(47) 3-ベンジル-5-(5-(4-ニトロフェニ
ル)フラン-2-イルメチレン) - 2-チオキソ-4-
チアゾリジノン、(48) 3-ベンジル-5-(5-(4
-スルファモイルフェニル)フラン-2-イルメチレ
ン) - 2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(49) 3-
ベンジル-5-(5-(3-トリフルオロメチルフエニ
ル)フラン-2-イルメチレン) - 2-チオキソ-4-
チアゾリジノン、(50) 3-ベンジル-5-(5-(4
-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン) - 2-
チオキソ-4-チアゾリジノン、(51) 3-ベンジル-
5-(5-(2, 4-ジクロロフェニル)フラン-2-イル
メチレン) - 2-チオキソ-4-チアゾリジノン、
(52) 3-ベンジル-5-(5-(2, 5-ジクロロフ
ェニル)フラン-2-イルメチレン) - 2-チオキソ-
4-チアゾリジノン、(53) 3-ベンジル-5-(5-
(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフエニル)フラ
ン-2-イルメチレン) - 2-チオキソ-4-チアゾリ
ジノン、(54) 3-ベンジル-5-(5-(4-ヨード
フェニル)フラン-2-イルメチレン) - 2-チオキソ
-4-チアゾリジノン、(55) 3-フェネチル-5-
(5-(2-ニトロフェニル)フラン-2-イルメチレ
ン) - 2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(56) 3-
フェネチル-5-(5-(3-ニトロフェニル)フラン
-2-イルメチレン) - 2-チオキソ-4-チアゾリジ
ノン、(57) 3-フェネチル-5-(5-(4-ニトロ
フェニル)フラン-2-イルメチレン) - 2-チオキソ
-4-チアゾリジノン、(58) 3-フェネチル-5-
(5-(4-スルファモイルフェニル)フラン-2-イル
メチレン) - 2-チオキソ-4-チアゾリジノン、
(59) 3-フェネチル-5-(5-(3-トリフルオロ
メチルフエニル)フラン-2-イルメチレン) - 2-チ
オキソ-4-チアゾリジノン、(60) 3-フェネチル-
5-(5-(2-クロロフェニル)フラン-2-イルメ
チレン) - 2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(61)
3-フェネチル-5-(5-(4-クロロフェニル)フラ
ン-2-イルメチレン) - 2-チオキソ-4-チアゾ
リジノン、(62) 3-フェネチル-5-(5-(2, 4
-ジクロロフェニル)フラン-2-イルメチレン) - 2
-チオキソ-4-チアゾリジノン、(63) 3-フェネチ
ル-5-(5-(2, 5-ジクロロフェニル)フラン-
2-イルメチレン) - 2-チオキソ-4-チアゾリジ
ノン、(64) 3-フェネチル-5-(5-(4-プロモフ

エニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-
 4-チアゾリジノン、(65) 3-エトキシ-5-(5-
 (2, 5-ジクロロフェニル) フラン-2-イルメチレン)
 -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(66) 3-
 ベンジル-5-(5-(4-ニトロフェニル) チオフェ
 ン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリ
 ジノン、(67) 3-エチル-5-(5-(ピロリジン-
 1-イル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ
 -4-チアゾリジノン、(68) 3-(フラン-2-イル
 メチル) -5-(5-(2-ニトロフェニル) フラン-
 2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジ
 ノン、(69) 3-(フラン-2-イルメチル) -5-(5-
 (3-ニトロフェニル) フラン-2-イルメチレン)
 -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(70) 3-(フ
 ラン-2-イルメチル) -5-(5-(4-ニトロフェ
 ニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4
 -チアゾリジノン、(71) 3-(フラン-2-イルメチ
 ル) -5-(5-(4-プロモフェニル) フラン-2-
 イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジ
 ノン、(72) 3-(フラン-2-イルメチル) -5-(5-
 (2-クロロフェニル) フラン-2-イルメチレン) -
 2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(73) 3-(フ
 ラン-2-イルメチル) -5-(5-(4-クロロフェ
 ニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-
 チアゾリジノン、(74) 3-(フラン-2-イルメチ
 ル) -5-(5-(2, 4-ジクロロフェニル) フラ
 ン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリ
 ジノン、(75) 3-(フラン-2-イルメチル) -5-
 (5-(2, 5-ジクロロフェニル) フラン-2-イル
 メチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(7
 6) 3-(フラン-2-イルメチル) -5-(5-(3-
 ートリフルオロメチルフェニル) フラン-2-イルメ
 チレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジノン、(77) 3
 -(フラン-2-イルメチル) -5-(5-(4-スル
 ファモイルフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2
 -チオキソ-4-チアゾリジノン、(78) 3-(テトラ
 ヒドロフラン-2-イルメチル) -5-(5-(2-ニ
 トロフェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオ
 キソ-4-チアゾリジノン、(79) 3-(テトラヒド
 ロフラン-2-イルメチル) -5-(5-(3-ニトロフ
 ェニル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-
 4-チアゾリジノン、(80) 3-(テトラヒドロフラ
 ン-2-イルメチル) -5-(5-(4-ニトロフェニ
 ル) フラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-
 チアゾリジノン、(81) 3-(テトラヒドロフラン-2
 -イルメチル) -5-(5-(4-プロモフェニル) フ
 ラン-2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾ
 リジノン、(82) 3-(テトラヒドロフラン-2-イル
 メチル) -5-(5-(2-クロロフェニル) フラン-
 2-イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジ

ン、(83) 3-(テトラヒドロフラン-2-イルメチ
 ル) -5-(5-(4-クロロフェニル) フラン-2-
 イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジ
 ノン、(84) 3-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル) -
 5-(5-(2, 4-ジクロロフェニル) フラン-2-
 イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジ
 ノン、(85) 3-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル) -
 5-(5-(2, 5-ジクロロフェニル) フラン-2-
 イルメチレン) -2-チオキソ-4-チアゾリジ
 ノンを除く。) で示されるチアゾリジン誘導体、それらの非毒
 性塩およびそれらの水和物、および

(3) 一般式 (I B) で示される化合物の製造方法に関
 する。

【0041】本発明においては、特に指示しない限り異
 性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、ア
 ルケニル基およびアルコキシ基には直鎖のもの、分岐鎖
 のものが含まれる。アルケニル基中の二重結合、および
 一般式 (IA) および一般式 (IB) 中のチアゾリジン環の
 5位の二重結合はE、ZおよびE Z混合物であるものを
 含む。また、分岐鎖のアルキル基が存在する場合等の不
 斉炭素原子の存在により生ずる異性体基 (光学異性体)
 も含まれる。

【0042】一般式 (IA) および一般式 (IB) 中、
 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、 R^{6A} 、 R^{7A} 、 R^{8A} 、 R^{9A} 、 R^{1B} 、 R^{2B} 、 R^{3B} 、 R^{4B} 、 R^{5B} 、 R^{6B} 、 R^{7B} 、
 R^{8B} 、 R^{9B} によって表わされるC1~4アルキル基と
 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれら
 の異性体基である。一般式 (IA) および一般式 (IB)
 中、 R^{1A} 、 R^{1B} によって表わされる-(C1~4アルキ
 ル)-フェニル基、-(C1~4アルキル)-OH基、
 および-(C1~4アルキル)-O-(C1~4アルキ
 ル)基中のC1~4アルキル基とは、メチル、エチル、
 プロピル、ブチル基およびこれら異性体基である。

【0043】一般式 (IA) および一般式 (IB) 中、
 R^{1A} 、 R^{1B} によって表わされるC2~4アルケニル基と
 は、エチニル、プロベニル、ブテニル基およびこれら
 の異性体基である。一般式 (IA) および一般式 (IB) 中、
 R^{1A} 、 R^{1B} によって表わされるC1~4アルコキシ基と
 は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基お
 よびこれら異性体基である。一般式 (IA) および一般式
 (IB) 中、 R^{2A} 、 R^{2B} によって表わされるハロゲン原子
 とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子である。

【0044】一般式 (IA) および一般式 (IB) 中、

【化22】



および

【化23】



【0045】によって表わされる炭素環とは、5～7員の不飽和の炭素環を表わし、具体的には、シクロペンタジエン、ベンゼン、シクロヘプタトリエン等が挙げられる。

【0046】一般式 (IA) および一般式 (IB) 中、
【化24】



および

【化25】



【0047】によって表わされるヘテロ環および R^{1A} 、 R^{1B} によって表わされる—(C1～4アルキル)—ヘテロ環基中のヘテロ環とは、酸素原子、硫黄原子および／または窒素原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～7員の飽和、不飽和または一部飽和のヘテロ環を表わす。例えば、酸素原子、硫黄原子および／または窒素原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～7員の飽和、不飽和または一部飽和のヘテロ環としては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン、テトラヒドロチアイン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフェン、チアイン (チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジン、チアジン、チアアゼピン等が挙げられる。

【0048】一般式 (IA) および一般式 (IB) で示される本発明化合物のうち、 R^{1A} として好ましくは、C1～4アルキル、 $NR^{3A}R^{4A}$ 基および—(C1～4アルキル)—ヘテロ環基であり、 R^{1B} として好ましくは、C1～4アルキル、 $NR^{3B}R^{4B}$ 基および—(C1～4アルキル)—ヘテロ環基である。 R^{1A} として、さらに好ましく

は、メチル基、アミノ基および—(C1～4アルキル)—(モルホリン—4—イル)基であり、 R^{1B} として、さらに好ましくは、メチル基、アミノ基および—(C1～4アルキル)—(モルホリン—4—イル)基である。 R^{2A} として好ましくは、塩素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基および $SO_2NR^{8A}R^{9A}$ 基 (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) であり、 R^{2B} として好ましくは、塩素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基および $SO_2NR^{8B}R^{9B}$ 基 (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) である。 A^{1A} および A^{1B} として好ましくは、酸素原子である。 A^{2A} および A^{2B} として好ましくは、硫黄原子である。 A^{3A} および A^{3B} として好ましくは、酸素原子である。

【0049】

【化26】

として好ましくは、二重結合である。

【化27】



および

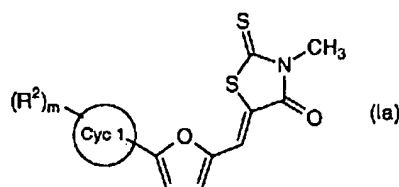
【化28】



として好ましくは、ベンゼン、ピリジンおよびピリミジンである。

【0050】一般式 (IA) および一般式 (IB) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式 (Ia)

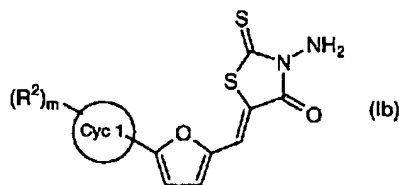
【化29】



【0051】(式中、 R^2 は R^{2A} または R^{2B} と同じ意味を表わし、 m は mA または mB と同じ意味を表わし、 $Cyc1$ は $Cyc1A$ または $Cyc1B$ と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (Ib)

【0052】

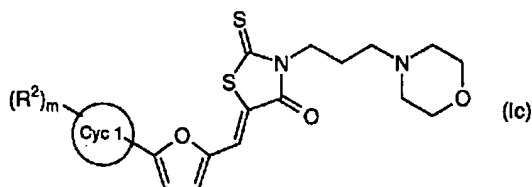
【化30】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で
示される化合物、一般式 (Ic)

【0053】

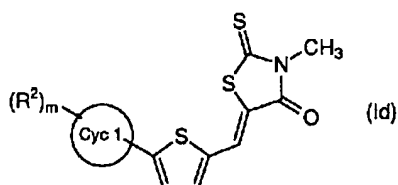
【化31】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で
示される化合物、一般式 (Id)

【0054】

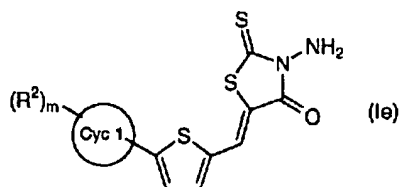
【化32】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で
示される化合物、一般式 (Ie)

【0055】

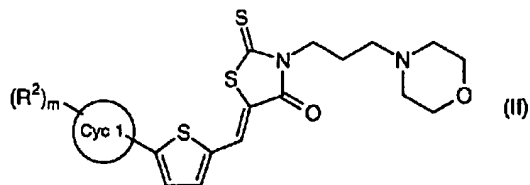
【化33】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で
示される化合物、一般式 (If)

【0056】

【化34】

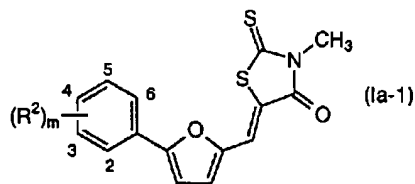


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で
示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水
和物が挙げられる。具体的な化合物としては、以下の表
4～表21に記載した化合物、それらの非毒性塩、それ
らの水和物および実施例に記載した化合物が挙げられ
る。

【0057】

【表6】

表4

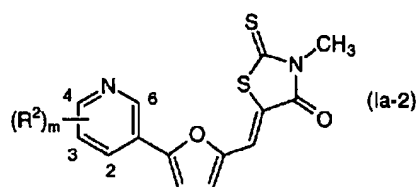


No.	(R²) _m	No.	(R²) _m	No.	(R²) _m
1	H	15	3-F	29	4-CH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	16	4-F	30	2-OCH ₃
3	3-CO ₂ CH ₃	17	2-Cl, 4-Cl	31	3-OCH ₃
4	4-CO ₂ CH ₃	18	2-Cl, 5-CF ₃	32	4-OCH ₃
5	2-CO ₂ H	19	2-CF ₃	33	2-OH
6	3-CO ₂ H	20	3-CF ₃	34	3-OH
7	4-CO ₂ H	21	4-CF ₃	35	4-OH
8	2-Br	22	2-Cl, 4-CF ₃ , 6-Cl	36	2-SO ₂ NH ₂
9	3-Br	23	3-CF ₃ , 5-CF ₃	37	3-SO ₂ NH ₂
10	4-Br	24	2-OCF ₃	38	4-SO ₂ NH ₂
11	2-Cl	25	3-OCF ₃	39	2-NO ₂
12	3-Cl	26	4-OCF ₃	40	3-NO ₂
13	4-Cl	27	2-CH ₃	41	4-NO ₂
14	2-F	28	3-CH ₃		

【0058】

【表7】

表5

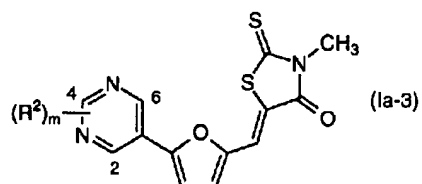


No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m
1	H	18	2-F	35	3-OCH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	19	3-F	36	4-OCH ₃
3	3-CO ₂ CH ₃	20	4-F	37	6-OCH ₃
4	4-CO ₂ CH ₃	21	6-F	38	2-OH
5	6-CO ₂ CH ₃	22	2-CF ₃	39	3-OH
6	2-CO ₂ H	23	3-CF ₃	40	4-OH
7	3-CO ₂ H	24	4-CF ₃	41	6-OH
8	4-CO ₂ H	25	6-CF ₃	42	2-SO ₂ NH ₂
9	6-CO ₂ H	26	2-OCF ₃	43	3-SO ₂ NH ₂
10	2-Br	27	3-OCF ₃	44	4-SO ₂ NH ₂
11	3-Br	28	4-OCF ₃	45	6-SO ₂ NH ₂
12	4-Br	29	6-OCF ₃	46	2-NO ₂
13	6-Br	30	2-CH ₃	47	3-NO ₂
14	2-Cl	31	3-CH ₃	48	4-NO ₂
15	3-Cl	32	4-CH ₃	49	6-NO ₂
16	4-Cl	33	6-CH ₃		
17	6-Cl	34	2-OCH ₃		

【0059】

【表8】

表6

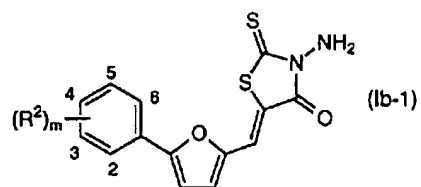


No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m
1	H	14	2-F	27	4-OCH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	15	4-F	28	6-OCH ₃
3	4-CO ₂ CH ₃	16	6-F	29	2-OH
4	6-CO ₂ CH ₃	17	2-CF ₃	30	4-OH
5	2-CO ₂ H	18	4-CF ₃	31	6-OH
6	4-CO ₂ H	19	6-CF ₃	32	2-SO ₂ NH ₂
7	6-CO ₂ H	20	2-OCF ₃	33	4-SO ₂ NH ₂
8	2-Br	21	4-OCF ₃	34	6-SO ₂ NH ₂
9	4-Br	22	6-OCF ₃	35	2-NO ₂
10	6-Br	23	2-CH ₃	36	4-NO ₂
11	2-Cl	24	4-CH ₃	37	6-NO ₂
12	4-Cl	25	6-CH ₃		
13	6-Cl	26	2-OCH ₃		

【0060】

【表9】

表7

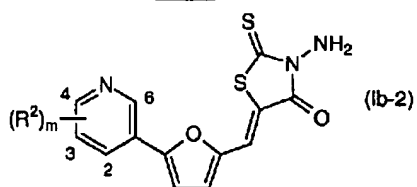


No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m
1	H	15	3-F	29	4-CH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	16	4-F	30	2-OCH ₃
3	3-CO ₂ CH ₃	17	2-Cl, 4-Cl	31	3-OCH ₃
4	4-CO ₂ CH ₃	18	2-Cl, 5-CF ₃	32	4-OCH ₃
5	2-CO ₂ H	19	2-CF ₃	33	2-OH
6	3-CO ₂ H	20	3-CF ₃	34	3-OH
7	4-CO ₂ H	21	4-CF ₃	35	4-OH
8	2-Br	22	2-Cl, 4-CF ₃ , 6-Cl	36	2-SO ₂ NH ₂
9	3-Br	23	3-CF ₃ , 5-CF ₃	37	3-SO ₂ NH ₂
10	4-Br	24	2-OCF ₃	38	4-SO ₂ NH ₂
11	2-Cl	25	3-OCF ₃	39	2-NO ₂
12	3-Cl	26	4-OCF ₃	40	3-NO ₂
13	4-Cl	27	2-CH ₃	41	4-NO ₂
14	2-F	28	3-CH ₃		

【0061】

【表10】

表 8

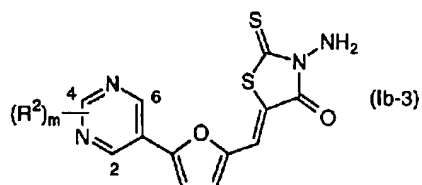


No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m
1	H	18	2-F	35	3-OCH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	19	3-F	36	4-OCH ₃
3	3-CO ₂ CH ₃	20	4-F	37	6-OCH ₃
4	4-CO ₂ CH ₃	21	6-F	38	2-OH
5	6-CO ₂ CH ₃	22	2-CF ₃	39	3-OH
6	2-CO ₂ H	23	3-CF ₃	40	4-OH
7	3-CO ₂ H	24	4-CF ₃	41	6-OH
8	4-CO ₂ H	25	6-CF ₃	42	2-SO ₂ NH ₂
9	6-CO ₂ H	26	2-OCF ₃	43	3-SO ₂ NH ₂
10	2-Br	27	3-OCF ₃	44	4-SO ₂ NH ₂
11	3-Br	28	4-OCF ₃	45	6-SO ₂ NH ₂
12	4-Br	29	6-OCF ₃	46	2-NO ₂
13	6-Br	30	2-CH ₃	47	3-NO ₂
14	2-Cl	31	3-CH ₃	48	4-NO ₂
15	3-Cl	32	4-CH ₃	49	6-NO ₂
16	4-Cl	33	6-CH ₃		
17	6-Cl	34	2-OCH ₃		

【0062】

【表11】

表 9

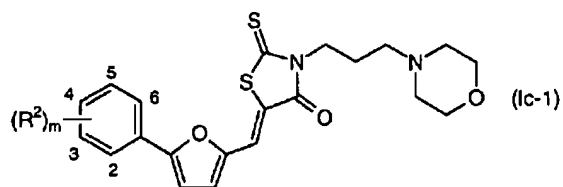


No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m
1	H	14	2-F	27	4-OCH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	15	4-F	28	6-OCH ₃
3	4-CO ₂ CH ₃	16	6-F	29	2-OH
4	6-CO ₂ CH ₃	17	2-CF ₃	30	4-OH
5	2-CO ₂ H	18	4-CF ₃	31	6-OH
6	4-CO ₂ H	19	6-CF ₃	32	2-SO ₂ NH ₂
7	6-CO ₂ H	20	2-OCF ₃	33	4-SO ₂ NH ₂
8	2-Br	21	4-OCF ₃	34	6-SO ₂ NH ₂
9	4-Br	22	6-OCF ₃	35	2-NO ₂
10	6-Br	23	2-CH ₃	36	4-NO ₂
11	2-Cl	24	4-CH ₃	37	6-NO ₂
12	4-Cl	25	6-CH ₃		
13	6-Cl	26	2-OCH ₃		

【0063】

【表12】

表 10



No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m
1	H	15	3-F	29	4-CH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	16	4-F	30	2-OCH ₃
3	3-CO ₂ CH ₃	17	2-Cl, 4-Cl	31	3-OCH ₃
4	4-CO ₂ CH ₃	18	2-Cl, 5-CF ₃	32	4-OCH ₃
5	2-CO ₂ H	19	2-CF ₃	33	2-OH
6	3-CO ₂ H	20	3-CF ₃	34	3-OH
7	4-CO ₂ H	21	4-CF ₃	35	4-OH
8	2-Br	22	2-Cl, 4-CF ₃ , 6-Cl	36	2-SO ₂ NH ₂
9	3-Br	23	3-CF ₃ , 5-CF ₃	37	3-SO ₂ NH ₂
10	4-Br	24	2-OCF ₃	38	4-SO ₂ NH ₂
11	2-Cl	25	3-OCF ₃	39	2-NO ₂
12	3-Cl	26	4-OCF ₃	40	3-NO ₂
13	4-Cl	27	2-CH ₃	41	4-NO ₂
14	2-F	28	3-CH ₃		

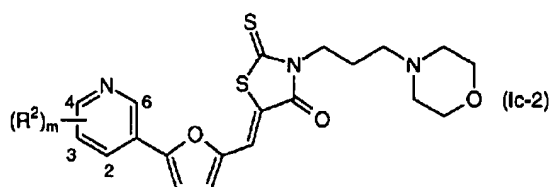
【0064】

【表13】

【0065】

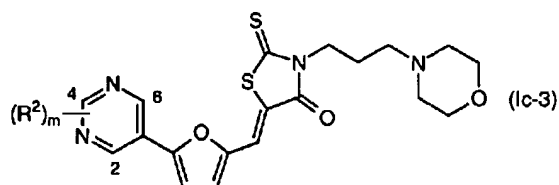
【表14】

表11



No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m
1	H	18	2-F	35	3-OCH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	19	3-F	36	4-OCH ₃
3	3-CO ₂ CH ₃	20	4-F	37	6-OCH ₃
4	4-CO ₂ CH ₃	21	6-F	38	2-OH
5	6-CO ₂ CH ₃	22	2-CF ₃	39	3-OH
6	2-CO ₂ H	23	3-CF ₃	40	4-OH
7	3-CO ₂ H	24	4-CF ₃	41	6-OH
8	4-CO ₂ H	25	6-CF ₃	42	2-SO ₂ NH ₂
9	6-CO ₂ H	26	2-OCF ₃	43	3-SO ₂ NH ₂
10	2-Br	27	3-OCF ₃	44	4-SO ₂ NH ₂
11	3-Br	28	4-OCF ₃	45	6-SO ₂ NH ₂
12	4-Br	29	6-OCF ₃	46	2-NO ₂
13	6-Br	30	2-CH ₃	47	3-NO ₂
14	2-Cl	31	3-CH ₃	48	4-NO ₂
15	3-Cl	32	4-CH ₃	49	6-NO ₂
16	4-Cl	33	6-CH ₃		
17	6-Cl	34	2-OCH ₃		

表 12

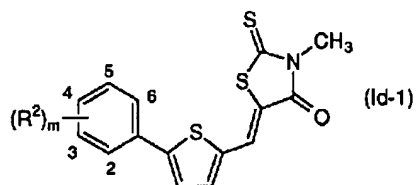


No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m
1	H	14	2-F	27	4-OCH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	15	4-F	28	6-OCH ₃
3	4-CO ₂ CH ₃	16	6-F	29	2-OH
4	6-CO ₂ CH ₃	17	2-CF ₃	30	4-OH
5	2-CO ₂ H	18	4-CF ₃	31	6-OH
6	4-CO ₂ H	19	6-CF ₃	32	2-SO ₂ NH ₂
7	6-CO ₂ H	20	2-OCF ₃	33	4-SO ₂ NH ₂
8	2-Br	21	4-OCF ₃	34	6-SO ₂ NH ₂
9	4-Br	22	6-OCF ₃	35	2-NO ₂
10	6-Br	23	2-CH ₃	36	4-NO ₂
11	2-Cl	24	4-CH ₃	37	6-NO ₂
12	4-Cl	25	6-CH ₃		
13	6-Cl	26	2-OCH ₃		

【0066】

【表 15】

表 13

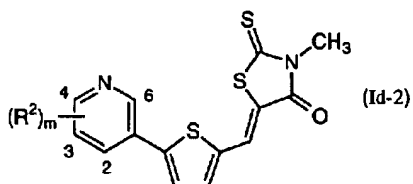


No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m
1	H	15	3-F	29	4-CH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	16	4-F	30	2-OCH ₃
3	3-CO ₂ CH ₃	17	2-Cl, 4-Cl	31	3-OCH ₃
4	4-CO ₂ CH ₃	18	2-Cl, 5-CF ₃	32	4-OCH ₃
5	2-CO ₂ H	19	2-CF ₃	33	2-OH
6	3-CO ₂ H	20	3-CF ₃	34	3-OH
7	4-CO ₂ H	21	4-CF ₃	35	4-OH
8	2-Br	22	2-Cl, 4-CF ₃ , 6-Cl	36	2-SO ₂ NH ₂
9	3-Br	23	3-CF ₃ , 5-CF ₃	37	3-SO ₂ NH ₂
10	4-Br	24	2-OCF ₃	38	4-SO ₂ NH ₂
11	2-Cl	25	3-OCF ₃	39	2-NO ₂
12	3-Cl	26	4-OCF ₃	40	3-NO ₂
13	4-Cl	27	2-CH ₃	41	4-NO ₂
14	2-F	28	3-CH ₃		

【0067】

【表 16】

表 14

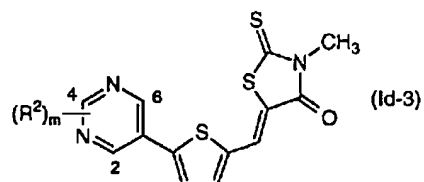


No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m
1	H	18	2-F	35	3-OCH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	19	3-F	36	4-OCH ₃
3	3-CO ₂ CH ₃	20	4-F	37	6-OCH ₃
4	4-CO ₂ CH ₃	21	6-F	38	2-OH
5	6-CO ₂ CH ₃	22	2-CF ₃	39	3-OH
6	2-CO ₂ H	23	3-CF ₃	40	4-OH
7	3-CO ₂ H	24	4-CF ₃	41	6-OH
8	4-CO ₂ H	25	6-CF ₃	42	2-SO ₂ NH ₂
9	6-CO ₂ H	26	2-OCF ₃	43	3-SO ₂ NH ₂
10	2-Br	27	3-OCF ₃	44	4-SO ₂ NH ₂
11	3-Br	28	4-OCF ₃	45	6-SO ₂ NH ₂
12	4-Br	29	6-OCF ₃	46	2-NO ₂
13	6-Br	30	2-CH ₃	47	3-NO ₂
14	2-Cl	31	3-CH ₃	48	4-NO ₂
15	3-Cl	32	4-CH ₃	49	6-NO ₂
16	4-Cl	33	6-CH ₃		
17	6-Cl	34	2-OCH ₃		

【0068】

【表 17】

表 15

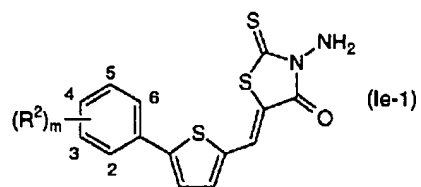


No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m
1	H	14	2-F	27	4-OCH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	15	4-F	28	6-OCH ₃
3	4-CO ₂ CH ₃	16	6-F	29	2-OH
4	6-CO ₂ CH ₃	17	2-CF ₃	30	4-OH
5	2-CO ₂ H	18	4-CF ₃	31	6-OH
6	4-CO ₂ H	19	6-CF ₃	32	2-SO ₂ NH ₂
7	6-CO ₂ H	20	2-OCF ₃	33	4-SO ₂ NH ₂
8	2-Br	21	4-OCF ₃	34	6-SO ₂ NH ₂
9	4-Br	22	6-OCF ₃	35	2-NO ₂
10	6-Br	23	2-CH ₃	36	4-NO ₂
11	2-Cl	24	4-CH ₃	37	6-NO ₂
12	4-Cl	25	6-CH ₃		
13	6-Cl	26	2-OCH ₃		

【0069】

【表 18】

表 16

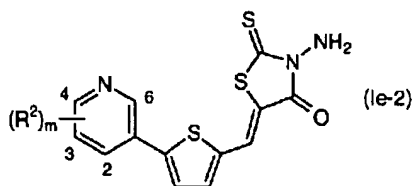


No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m
1	H	15	3-F	29	4-CH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	16	4-F	30	2-OCH ₃
3	3-CO ₂ CH ₃	17	2-Cl, 4-Cl	31	3-OCH ₃
4	4-CO ₂ CH ₃	18	2-Cl, 5-CF ₃	32	4-OCH ₃
5	2-CO ₂ H	19	2-CF ₃	33	2-OH
6	3-CO ₂ H	20	3-CF ₃	34	3-OH
7	4-CO ₂ H	21	4-CF ₃	35	4-OH
8	2-Br	22	2-Cl, 4-CF ₃ , 6-Cl	36	2-SO ₂ NH ₂
9	3-Br	23	3-CF ₃ , 5-CF ₃	37	3-SO ₂ NH ₂
10	4-Br	24	2-OCF ₃	38	4-SO ₂ NH ₂
11	2-Cl	25	3-OCF ₃	39	2-NO ₂
12	3-Cl	26	4-OCF ₃	40	3-NO ₂
13	4-Cl	27	2-CH ₃	41	4-NO ₂
14	2-F	28	3-CH ₃		

【0070】

【表19】

表 17

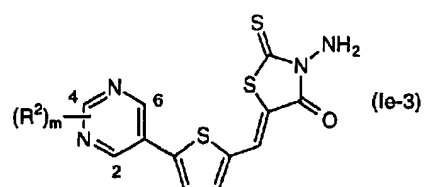


No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m
1	H	18	2-F	35	3-OCH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	19	3-F	36	4-OCH ₃
3	3-CO ₂ CH ₃	20	4-F	37	6-OCH ₃
4	4-CO ₂ CH ₃	21	6-F	38	2-OH
5	6-CO ₂ CH ₃	22	2-CF ₃	39	3-OH
6	2-CO ₂ H	23	3-CF ₃	40	4-OH
7	3-CO ₂ H	24	4-CF ₃	41	6-OH
8	4-CO ₂ H	25	6-CF ₃	42	2-SO ₂ NH ₂
9	6-CO ₂ H	26	2-OCF ₃	43	3-SO ₂ NH ₂
10	2-Br	27	3-OCF ₃	44	4-SO ₂ NH ₂
11	3-Br	28	4-OCF ₃	45	6-SO ₂ NH ₂
12	4-Br	29	6-OCF ₃	46	2-NO ₂
13	6-Br	30	2-CH ₃	47	3-NO ₂
14	2-Cl	31	3-CH ₃	48	4-NO ₂
15	3-Cl	32	4-CH ₃	49	6-NO ₂
16	4-Cl	33	6-CH ₃		
17	6-Cl	34	2-OCH ₃		

【0071】

【表 20】

表 18

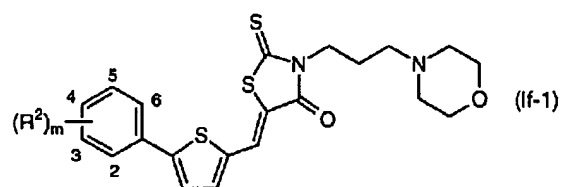


No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m
1	H	14	2-F	27	4-OCH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	15	4-F	28	6-OCH ₃
3	4-CO ₂ CH ₃	16	6-F	29	2-OH
4	6-CO ₂ CH ₃	17	2-CF ₃	30	4-OH
5	2-CO ₂ H	18	4-CF ₃	31	6-OH
6	4-CO ₂ H	19	6-CF ₃	32	2-SO ₂ NH ₂
7	6-CO ₂ H	20	2-OCF ₃	33	4-SO ₂ NH ₂
8	2-Br	21	4-OCF ₃	34	6-SO ₂ NH ₂
9	4-Br	22	6-OCF ₃	35	2-NO ₂
10	6-Br	23	2-CH ₃	36	4-NO ₂
11	2-Cl	24	4-CH ₃	37	6-NO ₂
12	4-Cl	25	6-CH ₃		
13	6-Cl	26	2-OCH ₃		

【0072】

【表 21】

表19

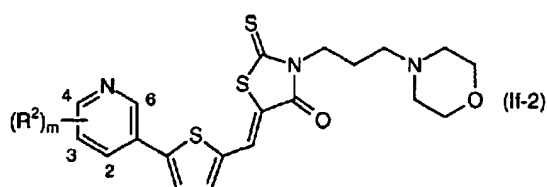


No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m
1	H	15	3-F	29	4-CH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	16	4-F	30	2-OCH ₃
3	3-CO ₂ CH ₃	17	2-Cl, 4-Cl	31	3-OCH ₃
4	4-CO ₂ CH ₃	18	2-Cl, 5-CF ₃	32	4-OCH ₃
5	2-CO ₂ H	19	2-CF ₃	33	2-OH
6	3-CO ₂ H	20	3-CF ₃	34	3-OH
7	4-CO ₂ H	21	4-CF ₃	35	4-OH
8	2-Br	22	2-Cl, 4-CF ₃ , 6-Cl	36	2-SO ₂ NH ₂
9	3-Br	23	3-CF ₃ , 5-CF ₃	37	3-SO ₂ NH ₂
10	4-Br	24	2-OCF ₃	38	4-SO ₂ NH ₂
11	2-Cl	25	3-OCF ₃	39	2-NO ₂
12	3-Cl	26	4-OCF ₃	40	3-NO ₂
13	4-Cl	27	2-CH ₃	41	4-NO ₂
14	2-F	28	3-CH ₃		

【0073】

【表22】

表 20

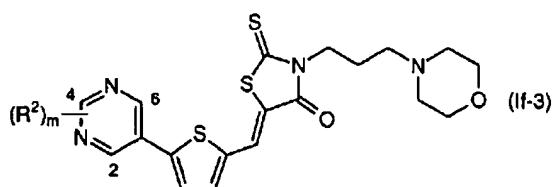


No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m
1	H	18	2-F	35	3-OCH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	19	3-F	36	4-OCH ₃
3	3-CO ₂ CH ₃	20	4-F	37	6-OCH ₃
4	4-CO ₂ CH ₃	21	6-F	38	2-OH
5	6-CO ₂ CH ₃	22	2-CF ₃	39	3-OH
6	2-CO ₂ H	23	3-CF ₃	40	4-OH
7	3-CO ₂ H	24	4-CF ₃	41	6-OH
8	4-CO ₂ H	25	6-CF ₃	42	2-SO ₂ NH ₂
9	6-CO ₂ H	26	2-OCF ₃	43	3-SO ₂ NH ₂
10	2-Br	27	3-OCF ₃	44	4-SO ₂ NH ₂
11	3-Br	28	4-OCF ₃	45	6-SO ₂ NH ₂
12	4-Br	29	6-OCF ₃	46	2-NO ₂
13	6-Br	30	2-CH ₃	47	3-NO ₂
14	2-Cl	31	3-CH ₃	48	4-NO ₂
15	3-Cl	32	4-CH ₃	49	6-NO ₂
16	4-Cl	33	6-CH ₃		
17	6-Cl	34	2-OCH ₃		

【0074】

【表 23】

表 21



No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m	No.	(R ²) _m
1	H	14	2-F	27	4-OCH ₃
2	2-CO ₂ CH ₃	15	4-F	28	6-OCH ₃
3	4-CO ₂ CH ₃	16	6-F	29	2-OH
4	6-CO ₂ CH ₃	17	2-CF ₃	30	4-OH
5	2-CO ₂ H	18	4-CF ₃	31	6-OH
6	4-CO ₂ H	19	6-CF ₃	32	2-SO ₂ NH ₂
7	6-CO ₂ H	20	2-OCF ₃	33	4-SO ₂ NH ₂
8	2-Br	21	4-OCF ₃	34	6-SO ₂ NH ₂
9	4-Br	22	6-OCF ₃	35	2-NO ₂
10	6-Br	23	2-CH ₃	36	4-NO ₂
11	2-Cl	24	4-CH ₃	37	6-NO ₂
12	4-Cl	25	6-CH ₃		
13	6-Cl	26	2-OCH ₃		

【0075】

【塩】本発明においてはすべての非毒性塩を包含する。例えば、一般式 (IA) および一般式 (IB) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

【0076】一般式 (IA) および一般式 (IB) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シユウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

【0077】また、一般式 (IA) および一般式 (IB) で

示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

【0078】

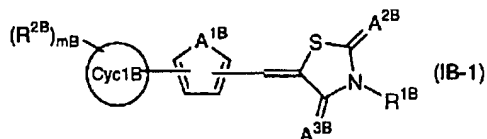
【本発明化合物の製造方法】 (a) 一般式 (IB) で示される本発明化合物のうち、

【化35】

が二重結合を表わす化合物、すなわち一般式 (IB-1)

【0079】

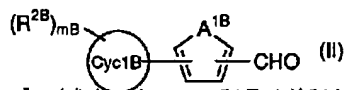
【化36】



【0080】 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (II)

【0081】

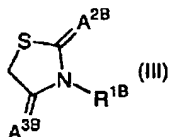
【化37】



【0082】 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III)

【0083】

【化38】



【0084】 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。この反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等) 中、塩基 (酢酸ナトリウム、ピペリジン、酢酸ピペリジニウム等) を用いて、還流温度で30分~12時間反応させることにより行なうことができる。

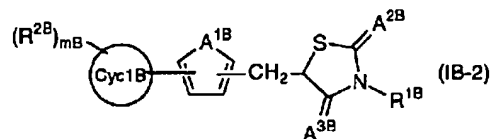
【0085】 (b) 一般式 (IB) で示される本発明化合物のうち、

【化39】

が一重結合を表わす化合物、すなわち、一般式 (IB-2)

【0086】

【化40】



【0087】 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (IB-1) で示される化合物を還元反応に付すことにより製造することができる。

【0088】 上記の反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ベンゼン、トルエン等) 中、還元剤 (3, 5-ジカルボエトキシ-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン (Hantzschエステル) 等) および活性化したシリカゲルを用いて、還流温度で10~22時間反応させることにより行なうことができる。

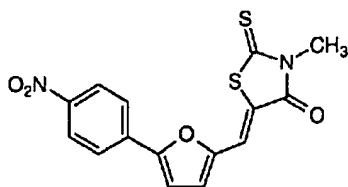
【0089】 一般式 (II) および一般式 (III) で示される化合物はそれ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。例えば、一般式 (II) で示される化合物は、Tetrahedron Lett. (1993), 34 (15), 2437-40記載の方法に準じて製造することができる。また、本発明における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。

【0090】

【薬理活性】 ヒト白血病細胞株であるHL-60細胞を10%牛胎仔血清を含むRPMI-1640培地を用いて継代培養し、 2.5×10^4 個/mlの密度に調整した。この細胞懸濁液に最終濃度1mMとなるようにベンジル-2-アセトアミド-2-デオキシ- α -ガラクトピラノシド (Bzl-GalNAc, Sigma社) を加え、37℃、60時間、5% CO₂下で培養した。この処理でHL-60細胞上のsLe^x糖鎖の大半は消失した。次に、細胞を回収し、Bzl-GalNAcを除去する為に10%牛胎仔血清を含むRPMI-1640培地で洗浄し、再び細胞を 4.0×10^4 個/mlの密度に懸濁した。この細胞懸濁液に本発明化合物またはコントロールとしてのDMSOをそれぞれ最終濃度で0.3 μ M, 1.0 μ M, 3.0 μ Mまたは1%になるように加え、さらに12時間培養した。この細胞を回収し、洗浄した後フローサイトメーターにより細胞表面に発現されているsLe^x量を測定した。sLe^xに対する一次抗体は市販のCSLEX-1 (Becton Dickinson) を用い、また、二次抗体としてはFITC-goat affinity purified 抗マウス IgM抗体 (Cappel社) を用いた。Bzl-GalNAcを除去したことによりコントロール群では12時間後に再びsLe^x糖鎖の発現が観られるが、種々の本発明化合物を処理した群ではsLe^xの発現は阻害されていた。例えば、実施例1で製造された化合物は3 μ Mの濃度で100%の阻害を示し、前記表4中、No. 41で表わされる化合物 (公知化合物、CAS RN 69512-99-8)

【0091】

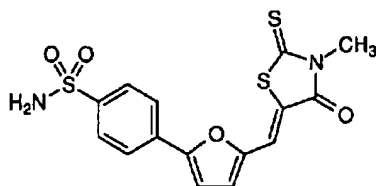
【化41】



【0092】は、 $3\mu\text{M}$ の濃度で58%の阻害を示し、前記表4中、No.38で表わされる化合物（市販化合物，Contact社，カタログ番号1499-0857）

【0093】

【化42】



は $3\mu\text{M}$ の濃度で100%の阻害を示した。

【0094】

【毒性】本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると考えられる。

【0095】

【効果】一般式 (IA) および一般式 (IB) で示される本発明化合物、それらの非毒性塩およびそれらの水和物はシアリルルイスX合成阻害作用を有しているため、各種炎症性疾患、慢性関節リウマチ、アレルギー、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、乾癬、皮膚や心筋などにおける虚血再灌流障害の抑制、腎炎、肝炎、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、移植臓器拒絶反応の抑制、敗血症、自己免疫疾患、癌、および動脈硬化症等の治療、または避妊薬として有用であると考えられる。

【0096】

【医薬品への適用】一般式 (IA) および一般式 (IB) で示される本発明化合物、その非毒性の塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0097】本発明化合物を投与する際には、経口投与

のための内服用固形剤、内服液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0098】このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（纖維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収される物質のカプセルも包含される。

【0099】経口投与のための内服液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0100】非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤としては、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0101】非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与え

るような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

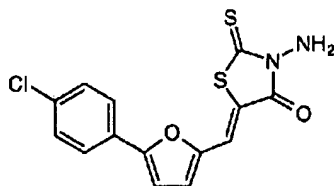
【0102】

【実施例】以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。なお、以下に記載する本発明化合物のうち、チアゾリジン環の5位に二重結合が存在する化合物に関しては、単一物ではあるが、E、Zの決定は行っていない。

【0103】実施例1

3-アミノ-5-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化43】



【0104】3-アミノロダニン(222mg)および5-(4-クロロフェニル)フルフラール(309mg)のエタノール(15ml)溶液に、酢酸ナトリウム(5mg)を加え、80℃で1時間撹拌した。反応混合溶液を室温まで冷却後、ろ過した。ろ過物をエタノールおよび水で順次洗浄後、乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物(442mg)を得た。

TLC: Rf 0.16 (クロロホルム) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 7.86(d, J=8.8Hz, 2H), 7.72(s, 1H), 7.64(d, J=8.8Hz, 2H), 7.38(s, 2H), 5.95(brs, 2H),

【0105】実施例1(1)~実施例1(30)

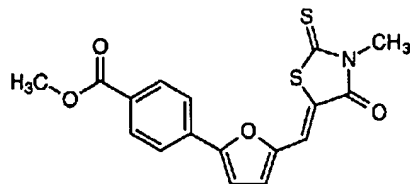
実施例1において、3-アミノロダニンまたはそれに相当する誘導体、および5-(4-クロロフェニル)フルフラールまたはそれに相当する誘導体を実施例1と同様の操作に付すことにより、以下Zの本発明化合物を得た。

【0106】実施例1(1)

3-メチル-5-(5-(4-メトキシカルボニルフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化44】

【0107】



TLC: Rf 0.60 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) ;

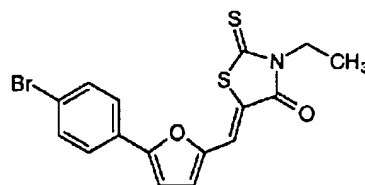
NMR (CDCl₃) : δ 8.15(d, J=8Hz, 2H), 7.84(d, J=8Hz, 2H), 7.52(s, 1H), 6.98(m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.54(s, 3H),

【0108】実施例1(2)

3-エチル-5-(5-(4-プロモフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化45】

【0109】



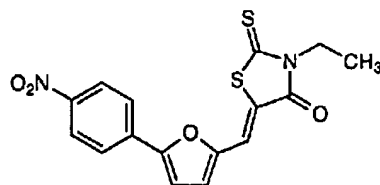
TLC: Rf 0.46 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.72-7.52(m, 4H), 7.46(s, 1H), 6.93(d, J=3.7Hz, 1H), 6.85(d, J=3.7Hz, 1H), 4.20(q, J=7Hz, 2H), 1.30(t, J=7Hz, 3H),

【0110】実施例1(3)

3-エチル-5-(5-(4-ニトロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化46】



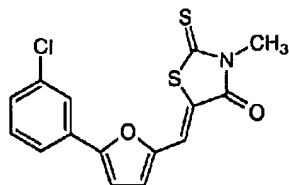
【0111】TLC: Rf 0.44 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.35(d, J=8.8Hz, 2H), 7.92(d, J=8.8Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.07(d, J=4Hz, 1H), 7.00(d, J=4Hz, 1H), 4.22(q, J=7.4Hz, 2H), 1.31(t, J=7.4Hz, 3H),

【0112】実施例1(4)

3-メチル-5-(5-(3-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化47】



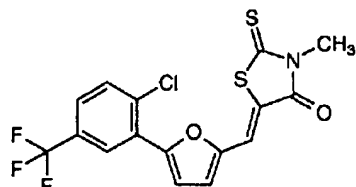
【0113】TLC: Rf 0.51 (ヘキサン:クロロホルム=1:3);

NMR (CDCl₃): δ 7.73-7.66(m, 2H), 7.52-7.32(m, 3H), 6.96(d, J=3.8Hz, 1H), 6.88(d, J=3.8Hz, 1H), 3.54(s, 3H)。

【0114】実施例1(5)

3-メチル-5-(5-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化48】



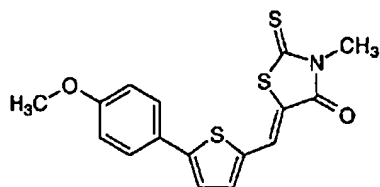
【0115】TLC: Rf 0.55 (ヘキサン:クロロホルム=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.24(m, 1H), 7.64(dm, J=8.4Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.53(dm, J=8.4Hz, 1H), 7.40(d, J=4Hz, 1H), 6.99(d, J=4Hz, 1H), 3.54(s, 3H)。

【0116】実施例1(6)

3-メチル-5-(5-(4-メトキシフェニル)チオフェン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化49】



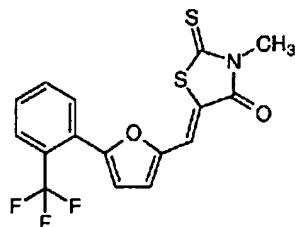
【0117】TLC: Rf 0.48 (ヘキサン:クロロホルム=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 7.87(s, 1H), 7.60(d, J=8.8Hz, 2H), 7.38(d, J=4Hz, 1H), 7.29(d, J=4Hz, 1H), 6.95(d, J=8.8Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 3.52(s, 3H)。

【0118】実施例1(7)

3-メチル-5-(5-(2-トリフルオロメチルフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化50】



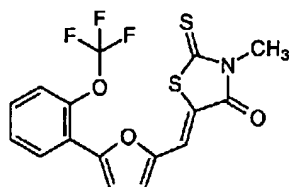
TLC: Rf 0.54 (ヘキサン:クロロホルム=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 7.94(d, J=8Hz, 1H), 7.81(d, J=8Hz, 1H), 7.72(t, J=8Hz, 1H), 7.53(t, J=8Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 6.96(s, 2H), 3.53(s, 3H)。

【0119】実施例1(8)

3-メチル-5-(5-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化51】



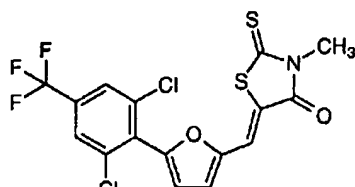
【0120】TLC: Rf 0.57 (ヘキサン:クロロホルム=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 7.71(s, 2H), 7.54(s, 1H), 6.99(d, J=3.6Hz, 1H), 6.89(d, J=3.6Hz, 1H), 3.51(s, 3H)。

【0121】実施例1(9)

3-メチル-5-(5-(2-トリフルオロメトキシフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化52】



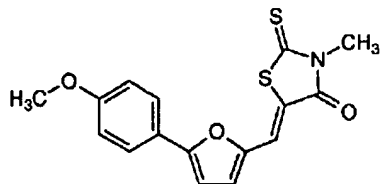
【0122】TLC: Rf 0.60 (ヘキサン:クロロホルム=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.05(dd, J=7.6, 1.8Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.54-7.32(m, 3H), 7.10(d, J=4Hz, 1H), 6.99(d, J=4Hz, 1H), 3.54(s, 3H)。

【0123】実施例1(10)

3-メチル-5-(5-(4-メトキシフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化53】

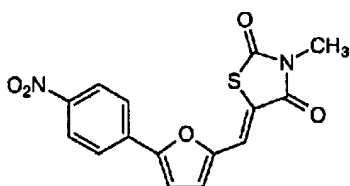


TLC: Rf 0.50 (ヘキサン:クロロホルム=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 7.74(d, J=9Hz, 2H), 7.49(s, 1H), 7.01(d, J=9Hz, 2H), 6.95(d, J=4Hz, 1H), 6.74(d, J=4Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.53(s, 3H).

【0124】実施例1(11)

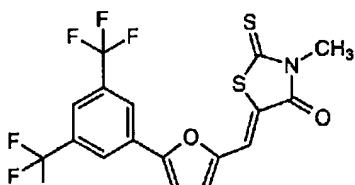
3-メチル-5-(5-(4-ニトロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジンジオン
【化54】



【0125】TLC: Rf 0.27 (クロロホルム);
NMR (CDCl₃): δ 8.36-8.31(m, 2H), 7.91-7.86(m, 2H), 7.69(s, 1H), 7.06(d, J=2.4Hz, 1H), 6.95(d, J=2.4Hz, 1H), 3.27(s, 3H).

【0126】実施例1(12)

3-メチル-5-(5-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジンジオン
【化55】

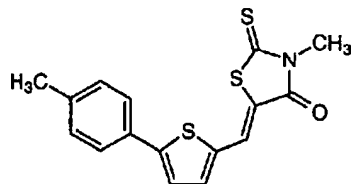


【0127】TLC: Rf 0.40 (ヘキサン:クロロホルム=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.16(s, 2H), 7.85(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.05(d, J=3.8Hz, 1H), 6.98(d, J=3.8Hz, 1H), 3.54(s, 3H).

【0128】実施例1(13)

3-メチル-5-(5-(4-メチルフェニル)チオフェン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジンジオン
【化56】

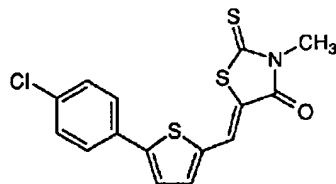


【0129】TLC: Rf 0.43 (ヘキサン:クロロホルム=1:3);

NMR (CDCl₃): δ 7.88(s, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 7.39(d, J=4Hz, 1H), 7.37(d, J=4Hz, 1H), 7.23(d, J=8.4Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 2.39(s, 3H).

【0130】実施例1(14)

3-メチル-5-(5-(4-クロロフェニル)チオフェン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジンジオン
【化57】

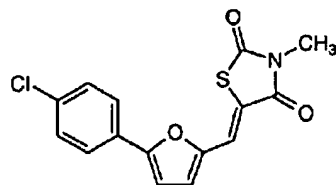


【0131】TLC: Rf 0.44 (ヘキサン:クロロホルム=1:3);

NMR (CDCl₃): δ 7.87(s, 1H), 7.58(d, J=8.8Hz, 2H), 7.44-7.35(m, 4H), 3.52(s, 3H).

【0132】実施例1(15)

3-メチル-5-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジンジオン
【化58】

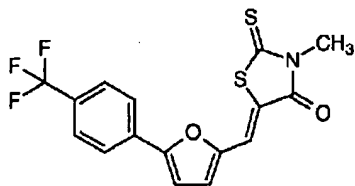


【0133】TLC: Rf 0.50 (クロロホルム);

NMR (CDCl₃): δ 7.72-7.64(m, 3H), 7.47-7.39(m, 2H), 6.89(d, J=3.8Hz, 1H), 6.83(d, J=3.8Hz, 1H), 3.26(s, 3H).

【0134】実施例1(16)

3-メチル-5-(5-(4-トリフルオロメチルフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジンジオン
【化59】



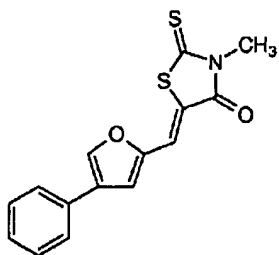
【0135】TLC: Rf 0.37 (ヘキサン:クロロホルム=1:3);

NMR (CDCl₃): δ 7.88(d, J=8.6Hz, 2H), 7.73(d, J=8.6Hz, 2H), 7.52(s, 1H), 6.97(s, 2H), 3.54(s, 3H)。

【0136】実施例1(17)

3-メチル-5-(4-フェニルフラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化60】



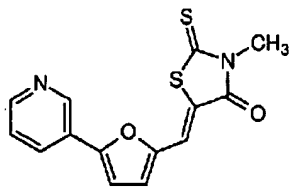
【0137】TLC: Rf 0.42 (ヘキサン:クロロホルム=1:3);

NMR (CDCl₃): δ 7.97(s, 1H), 7.54-7.28(m, 6H), 7.10(s, 1H), 3.52(s, 3H)。

【0138】実施例1(18)

3-メチル-5-(5-(ピリジン-3-イル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化61】



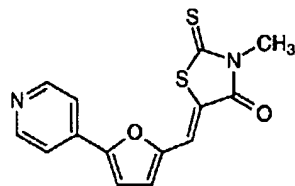
【0139】TLC: Rf 0.61 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR (CDCl₃): δ 9.03(dd, J=2Hz, 1Hz, 1H), 8.61(d, J=5Hz, 1.5Hz, 1H), 8.08(ddd, J=8Hz, 2Hz, 1.5Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.44(ddd, J=8Hz, 5Hz, 1Hz, 1H), 6.98(d, J=3.8Hz, 1H), 6.96(d, J=3.8Hz, 1H), 3.54(s, 3H)。

【0140】実施例1(19)

3-メチル-5-(5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化62】



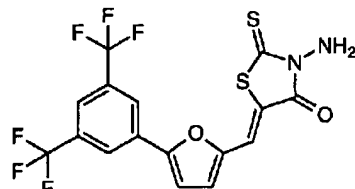
【0141】TLC: Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.73(dd, J=4.8, 1.5Hz, 2H), 7.62(dd, J=4.8, 1.5Hz, 2H), 7.07(d, J=3.6Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 6.98(d, J=3.6Hz, 1H), 3.54(s, 3H)。

【0142】実施例1(20)

3-アミノ-5-(5-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化63】



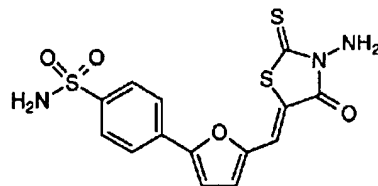
【0143】TLC: Rf 0.72 (クロロホルム:メタノール=30:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.16(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.06(d, J=3.6Hz, 1H), 7.02(d, J=3.6Hz, 1H), 5.31(s, 2H)。

【0144】実施例1(21)

3-アミノ-5-(5-(4-スルファモイルフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化64】



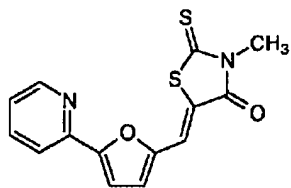
【0145】TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.01(d, J=8.7Hz, 2H), 7.96(d, J=8.7Hz, 2H), 7.74(s, 1H), 7.48(d, J=3.6Hz, 1H), 7.47(br s, 2H), 7.40(d, J=3.6Hz, 2H), 5.95(s, 2H)。

【0146】実施例1(22)

3-メチル-5-(5-(ピリジン-2-イル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化65】

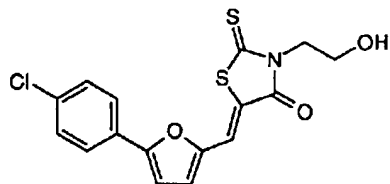


【0147】TLC: Rf 0.76 (クロロホルム:メタノール=20:1);
NMR (CDCl₃): δ 8.65(m, 1H), 7.83-7.92(m, 2H), 7.54(s, 1H), 7.30(d, J=4Hz, 1H), 7.28(m, 1H), 7.01(d, J=4Hz, 1H), 3.54(s, 3H).

【0148】実施例1(23)

3-(2-ヒドロキシエチル)-5-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化66】

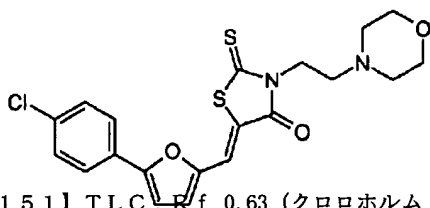


【0149】TLC: Rf 0.59 (クロロホルム:メタノール=20:1);
NMR (CDCl₃): δ 7.71(d, J=8.4Hz, 2H), 7.50(s, 1H), 7.46(d, J=8.4Hz, 2H), 6.97(d, J=3.6Hz, 1H), 6.86(d, J=3.6Hz, 1H), 4.40(t, J=5.5Hz, 2H), 3.97(q, J=5.5Hz, 2H), 1.88(t, J=5.5Hz, 1H).

【0150】実施例1(24)

3-(2-(モルホリン-4-イル)エチル)-5-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化67】

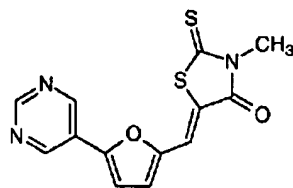


【0151】TLC: Rf 0.63 (クロロホルム:メタノール=20:1);
NMR (CDCl₃): δ 7.71(d, J=9Hz, 2H), 7.47(s, 1H), 7.45(d, J=9Hz, 2H), 6.95(d, J=4Hz, 1H), 6.85(d, J=4Hz, 1H), 4.28(t, J=6.8Hz, 2H), 3.66(t, J=4.5Hz, 4H), 2.70(t, J=6.8Hz, 2H), 2.55(t, J=4.5Hz, 4H).

【0152】実施例1(25)

3-メチル-5-(5-(ピリミジン-5-イル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化68】

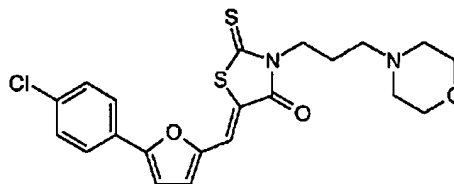


TLC: Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール=20:1);
NMR (CDCl₃): δ 9.22(s, 1H), 9.14(s, 2H), 7.52(s, 1H), 7.05(d, J=3.9Hz, 1H), 6.99(d, J=3.9Hz, 1H), 3.54(s, 3H).

【0153】実施例1(26)

3-(3-(モルホリン-4-イル)プロピル)-5-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化69】

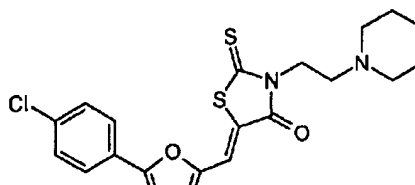


TLC: Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール=20:1);
NMR (CDCl₃): δ 7.71(d, J=8.4Hz, 2H), 7.46(s, 1H), 7.46(d, J=8.4Hz, 2H), 6.95(d, J=3.6Hz, 1H), 6.85(d, J=3.6Hz, 1H), 4.24(t, J=7Hz, 2H), 3.66(t, J=4.5Hz, 4H), 2.46(t, J=7Hz, 2H), 2.40(brs, 4H), 1.93(tt, J=7Hz, 2H).

【0154】実施例1(27)

3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-5-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化70】



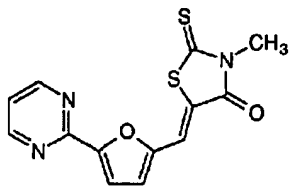
TLC: Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール=20:1);
NMR (CDCl₃): δ 7.71(d, J=8.7Hz, 2H), 7.46(s, 1H), 7.45(d, J=8.7Hz, 2H), 6.94(d, J=3.6Hz, 1H), 6.85(d, J=3.6Hz, 1H), 4.28(t, J=7.2Hz, 2H), 2.64(t, J=7.2Hz, 2H), 2.50(brt, J=5Hz, 4H), 1.54(brt, J=5Hz, 4H), 1.48-1.36(m, 2H).

【0155】実施例1(28)

3-メチル-5-(5-(ピリミジン-2-イル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

ジノン

【化71】



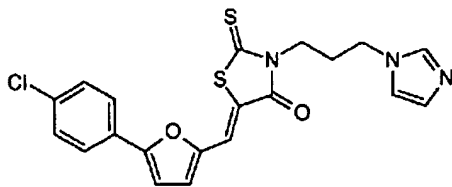
【0156】TLC: Rf 0.65 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.84(d, J=6.0Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 7.47(d, J=3.6Hz, 1H), 7.23(t, J=6.0Hz, 1H), 6.97(d, J=3.6Hz, 1H), 3.54(s, 3H)。

【0157】実施例1(29)

3-(3-(イミダゾール-1-イル)プロピル)-5-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化72】



【0158】TLC: Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール=10:1);

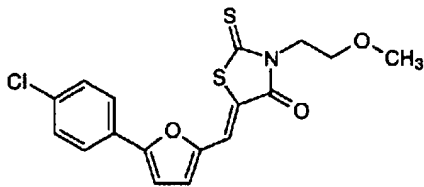
NMR (CDCl₃): δ 7.71(d, J=9Hz, 2H), 7.54(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.46(d, J=9Hz, 2H), 7.08(s, 1H), 6.98(s, 1H), 6.97(d, J=4Hz, 1H), 6.86(d, J=4Hz, 1H), 4.18(t, J=7Hz, 2H), 4.05(t, J=7Hz, 2H), 2.27(tt, J=7, 7Hz, 2H)。

【0159】実施例1(30)

3-(2-メトキシエチル)-5-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【0160】

【化73】



TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:ヘキサン=3:1);

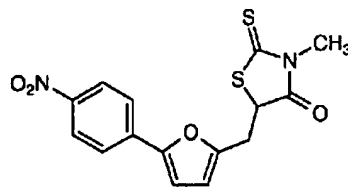
NMR (CDCl₃): δ 7.70(d, J=9Hz, 2H), 7.48(s, 1H), 7.46(d, J=9Hz, 2H), 6.95(d, J=3.9Hz, 1H), 6.85(d, J=3.9Hz, 1H), 4.37(t, J=6.6Hz, 2H), 3.72(t, J=6.6Hz, 2H), 3.37(s, 3H)。

【0161】実施例2

3-メチル-5-(5-(4-ニトロフェニル)フラン

-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン

【化74】



【0162】3-メチル-5-(5-(4-ニトロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン (346mg, CAS RN 69512-99-8) のトルエン (15ml) 懸濁液にジエチル1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-3, 5-ピリジンジカルボキシレート (330mg) と活性化したシリカゲル (1g) を加えて、110℃で5時間30分攪拌した。反応混合溶液を60℃まで冷却後、不溶物をろ去して酢酸エチルで洗浄し、ろ液を濃縮した。残留物をクロロホルムに溶解し、1N-塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製した。得られた固体をトルエンに溶解し、エタノールで結晶化、洗浄した後、乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物 (260mg) を得た。

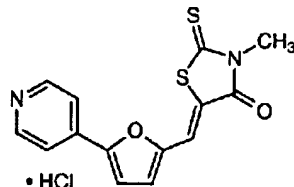
TLC: Rf 0.52 (クロロホルム);

NMR (d₆-DMSO): δ 8.32-8.24(m, 2H), 7.87-7.79(m, 2H), 7.22(d, J=3.4Hz, 1H), 6.47(d, J=3.4Hz, 1H), 5.02(dd, J=5.2, 7.2Hz, 1H), 3.59(dd, J=5.2, 15.8Hz, 1H), 3.49(dd, J=7.2, 15.8Hz, 1H), 3.29(s, 3H)。

【0163】実施例3

3-メチル-5-(5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン・塩酸塩

【化75】



【0164】実施例1(19)で製造した化合物 (257mg) のクロロホルム (25ml) 溶液に、4N-塩化水素/酢酸エチル (0.5ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合溶液を濃縮した。残留物をエーテルで洗浄後、乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物 (282mg) を得た。

TLC: Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.90(dd, J=5.4, 1.2Hz, 2H), 8.12(dd, J=5.4, 1.2Hz, 2H), 7.91(d, J=3.9Hz, 1H), 7.76(s, 1

H), 7.46(d, J=3.9Hz, 1H), 3.40(s, 3H)。

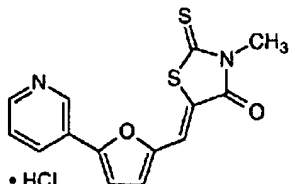
【0165】実施例3(1)～実施例3(6)

実施例1(18)、実施例1(22)、実施例1(24)、実施例1(26)、実施例1(27)および実施例1(29)で製造した化合物を実施例3と同様の操作に付すことにより、次の本発明化合物を得た。

【0166】実施例3(1)

3-メチル-5-(5-(ピリジン-3-イル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン・塩酸塩

【化76】



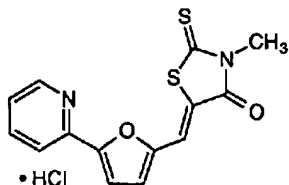
TLC: Rf 0.61 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 9.14(d, J=2Hz, 1H), 8.67(dd, J=5Hz, 1Hz, 1H), 8.35(dm, J=8Hz, 1H), 7.74(ddm, J=8Hz, 5Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.54(d, J=3.9Hz, 1H), 7.40(d, J=3.9Hz, 1H), 3.40(s, 3H)。

【0167】実施例3(2)

3-メチル-5-(5-(ピリジン-2-イル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン・塩酸塩

【化77】



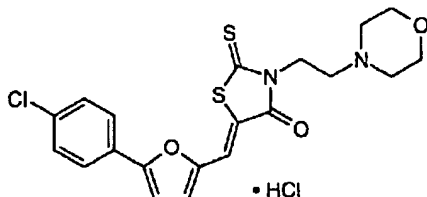
TLC: Rf 0.76 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.68(d, J=4Hz, 1H), 8.04(t, J=8Hz, 1H), 7.86(d, J=8Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.37-7.47(m, 3H), 3.40(s, 3H)。

【0168】実施例3(3)

3-(2-(モルホリン-4-イル)エチル)-5-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン・塩酸塩

【化78】



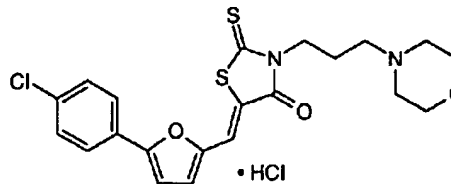
【0169】TLC: Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 11.07(brs, 1H), 7.86(d, J=8.5Hz, 2H), 7.71(s, 1H), 7.65(d, J=8.5Hz, 2H), 7.40(s, 2H), 4.41(brt, 2H), 4.05-3.90(m, 2H), 3.82-3.66(m, 2H), 3.65-3.37(m, 4H), 3.30-3.02(m, 2H)。

【0170】実施例3(4)

3-(3-(モルホリン-4-イル)プロピル)-5-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン・塩酸塩

【化79】



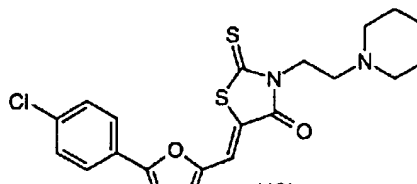
TLC: Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.80(brs, 1H), 7.86(d, J=9Hz, 2H), 7.70(s, 1H), 7.65(d, J=9Hz, 2H), 7.39(s, 2H), 4.09(t, J=6.6Hz, 2H), 3.98-3.86(m, 2H), 3.80-3.65(m, 2H), 3.48-3.26(m, 2H), 3.22-3.10(m, 2H), 3.09-2.92(m, 2H), 2.20-2.04(m, 2H)。

【0171】実施例3(5)

3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-5-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン・塩酸塩

【化80】



TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール=20:1);

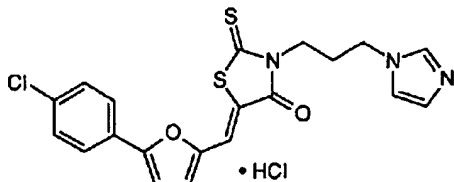
NMR (DMSO-d₆): δ 9.28(s, 1H), 7.87(d, J=8.7Hz, 2H), 7.74(s, 1H), 7.66(d, J=8.7Hz, 2H), 7.41(s, 2H), 4.39(t, J=5.5Hz, 2H), 3.68-3.54(m, 2H), 3.43-3.35(m, 2H), 3.06-2.85(m, 2H), 1.90-1.30(m, 6H)。

【0172】実施例3(6)

3-(3-(イミダゾール-1-イル)プロピル)-5-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン・塩酸塩

【0173】

【化81】



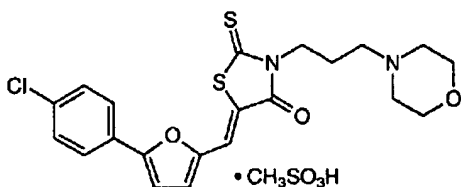
TLC: Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール=10:1);
NMR (DMSO-d₆): δ 9.08(s, 1H), 7.86(d, J=8.7Hz, 2H), 7.78(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.65(d, J=8.7Hz, 2H), 7.40(s, 2H), 4.27(t, J=7Hz, 2H), 4.05(t, J=7Hz, 2H), 2.23(tt, J=7, 7Hz, 2H)。

【0174】実施例4

3-(3-(モルホリン-4-イル)プロピル)-5-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン・メタンスルホン酸塩

【0175】

【化82】



・3-アミノ-5-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン 10.0 g
・線維素グリコール酸カルシウム (崩壊剤) 0.2 g
・ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 0.1 g
・微結晶セルロース 9.7 g

【0177】製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5mlずつ、アンプルに充填し、常法により

・3-アミノ-5-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-イルメチレン)-2-チオキソ-4-チアゾリジノン 2 g
・マンニト 5 g
・蒸留水 1000ml

実施例1(26)で製造した化合物(96mg)のクロロホルム(10ml)溶液に、メタンスルホン酸(13.5μl)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮した。残留物をエーテルで洗浄後、乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物(102mg)を得た。

TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 9.53(brs, 1H), 7.86(d, J=8.7Hz, 2H), 7.71(s, 1H), 7.65(d, J=8.7Hz, 2H), 7.40(s, 2H), 4.09(t, J=6.6Hz, 2H), 4.02-3.88(brd, 2H), 3.67-3.53(brt, 2H), 3.46-3.26(br, 2H), 3.26-3.12(br, 2H), 3.12-2.96(br, 2H), 2.29(s, 3H), 2.15-2.02(br, 2H)。

【0176】

【製剤例】製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に100mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

凍結乾燥し、1アンプル中、20mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁶

A61K 31/425

識別記号

ACL

ACS

ACV

ADA

ADZ

AED

31/44

ABG

31/445

ACD

FI

A61K 31/425

ACL

ACS

ACV

ADA

ADZ

AED

31/44

ABG

31/445

ACD

31/505	A B F
31/535	A B E
C 0 7 D 417/14	2 1 3
	2 3 9

31/505	A B F
31/535	A B E
C 0 7 D 417/14	2 1 3
	2 3 9